

POLIMORFISMO DO SISTEMA HLA EM UMA AMOSTRA DE MESTIÇOS DA POPULAÇÃO DE TERESINA, PIAUÍ

SEMIRAMIS JAMIL HADAD DO MONTE* (GRUPO HLA-UFPI), JOSÉ MACHADO MOITA NETO, GISELE FABIANNE RAMPIM, NATALIA SHULZHENKO, ANDREY MORGUN, MARIA GERBASE-DELIMA

Trabalho realizado no Laboratório de Imunogenética/UFPI-Universidade Federal do Piauí, Teresina, PI, e Setor de Imunogenética, Departamento de Pediatria, da UNIFESP - Universidade Federal do Estado de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP

RESUMO – OBJETIVO. Estabelecer as freqüências das especificidades HLA-A, B, DRB1 e DQB1 numa amostra de mestiços da cidade de Teresina, Piauí, para caracterizar a sua composição genética.

MÉTODOS. A reação em cadeia da polimerase de seqüência de “primers” específicos (PCR-SSP) foi utilizada para determinar as especificidades HLA-A, B, DRB1 e DQB1 de 97 indivíduos mestiços, saudáveis e não relacionados da cidade de Teresina. A freqüência genotípica foi estimada e comparada com aquelas descritas em amostras de brasileiros caucasianos, portugueses, negros e índios utilizando a Análise de Componente Principal (PCA) e a Análise de Agrupamento Hierárquico (HCA).

RESULTADOS. A freqüência das especificidades HLA-A, B, DRB1 e

DQB1 observada na amostra de Teresina foi intermediária entre os caucasianos e negros e não foi observada freqüência elevada das especificidades típicas de populações ameríndias. A PCA e HCA demonstraram que os mestiços de Teresina estão muito próximos aos caucasianos e negros e não apresentam similaridades com os índios.

CONCLUSÃO. A composição genética do mestiço de Teresina é predominantemente bi-híbrida de genes de origem caucasiana e negra com pouca participação de genes indígenas.

UNITERMOS: HLA. Polimorfismo. Genética de populações. Grupos étnicos.

INTRODUÇÃO

O complexo principal de histocompatibilidade, denominado HLA em humanos, compreende um grupo de genes localizados no braço curto do cromossomo 6 e agrupados em três sub-regiões: HLA classe I (A, B e C), HLA classe II (DR, DQ e DP) e HLA classe III, sendo que apenas os genes HLA classe I e classe II determinam compatibilidade tecidual¹. Os genes que codificam as moléculas HLA são extremamente polimórficos e a função biológica das moléculas HLA classe I e II é apresentar peptídeos aos linfócitos T CD8+ e CD4+, respectivamente. Alguns genes HLA conferem susceptibilidade a certas doenças, por exemplo, o gene HLA-B27 em relação à espondilite anquilosante². Além disso, as moléculas HLA representam os principais aloantígenos (antígenos que diferem entre indivíduos da mesma espécie) relacionados à rejeição de enxertos de órgãos sólidos e à reação de enxerto contra hospedeiro em transplante de

células tronco hematopoéticas (transplantes de medula óssea, células tronco do sangue periférico, células de cordão umbilical)³. A identificação dos antígenos HLA (tipificação HLA) do receptor e de seus potenciais doadores permite a seleção do par receptor/doador com maior grau de compatibilidade HLA e, portanto, com maior chance de sucesso do transplante.

O sistema HLA é altamente informativo em estudos de genética de populações, devido ao seu elevado polimorfismo e ao forte desequilíbrio de ligação entre alelos de locos próximos⁴. Essas propriedades permitem que a tipificação HLA seja utilizada como um instrumento de investigação para caracterizar a composição genética de diferentes povos, uma vez que a freqüência dos alelos HLA e o padrão de haplótipos são característicos de cada etnia e população.

Baseado nisso será feita uma revisão do processo de colonização do Piauí para entender a formação étnica atual da população de Teresina.

A cidade de Teresina está localizada na região nordeste do Brasil com coordenadas geográficas de 05° 05' 21" de latitude sul, 42° 48' 07" de longitude oeste e 72 m de altitude⁵.

Foi fundada em 1852, como uma capital planejada, e sua população foi constituída a partir de um movimento migratório das cidades do Piauí e de estados vizinhos.

A colonização do Piauí ocorreu em três momentos distintos^{6,7}. O primeiro, no século XVII, foi marcado pelo movimento de Entradas e Bandeiras que tinham como finalidade a descrição geográfica da região. Nesta época o Piauí era conhecido como corredor migratório, já que não havia fixação dos colonizadores em solo piauiense. O segundo momento, no século XVIII, caracterizou-se pelo início do povoamento, através da conquista das terras dos índios pelos Bandeirantes e o surgimento das primeiras famílias piauienses. O terceiro momento, ainda nos meados do século XVIII, corresponde à consolidação do povoamento e é marcado por acelerado crescimento demográfico⁸.

A cidade de Teresina, atualmente, tem uma população de 715.360 habitantes⁹, com a seguinte composição étnica: 72% de mestiços, 23% de brancos, 4,6% de negros, 0,01% de índios, 0,05% de amarelos⁹. É a principal cidade do Estado e tornou-se um importante pólo de serviços para o meio norte do país, principalmente na área de saúde, especialmente em

*Correspondência:

Laboratório de Imunogenética
Universidade Federal do Piauí
Campus Petrônio Portela – Bloco 16
CEP: 64049-550 – Teresina – PI

tratamentos médicos de alta complexidade, como o transplante de órgãos e tecidos.

Para o desenvolvimento dos programas de transplante de órgãos e tecidos do Estado, tornou-se importante caracterizar a base genética do tipo étnico dominante da região, já que a seleção do doador para transplante de rim e de células tronco hematopoéticas é baseada em compatibilidade HLA. Assim, o objetivo do presente estudo foi determinar as frequências das especificidades HLA A, B, DRB1 e DQB1 e a participação da etnia branca, negra e ameríndia na constituição do mestiço da cidade de Teresina.

MÉTODOS

A população estudada consistiu de 97 voluntários mestiços não aparentados, naturais de Teresina e com as duas ascendências parentais do Piauí. As amostras foram obtidas por meio de coleta em múltiplas etapas, com um sorteio inicial de 8 das 12 macro-regiões de Teresina¹⁰, seguido pelos sorteios dos bairros, ruas e sistematização para a visita da residência a ser incluída.

As amostras de sangue foram coletadas para tipificação HLA classe I e II de apenas um indivíduo de cada residência após obtenção do consentimento informado. Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí.

Tipificação HLA

A tipificação HLA foi realizada pela técnica de reação em cadeia de polimerase com *primers* específicos (PCR-SSP) utilizando *kits* comerciais (SSP-1L e 2L - One Lambda, Canoga Park, CA, USA). A extração de DNA foi realizada com colunas de captura (Genra Systems, Minneapolis, MN, USA) e o material isolado foi amplificado em termociclador PTC-100 MJ Research, INC (Waterton, MA-USA), utilizando um programa com 30 ciclos. Após uma etapa inicial de desnaturação a 94 °C por 130 seg, a reação de PCR foi submetida a 29 ciclos a 94 °C por 10 seg, 63 °C por 50-60 seg, seguidos pela etapa final de extensão a 72 °C por 30 seg e, mantido a 4 °C até ser processada a corrida eletroforética. Os produtos de PCR foram submetidos à eletroforese em gel de agarose a 2 g%, contendo solução de brometo de etídeo a 0,05 g%, durante 4 minutos.

O gel foi analisado sob transiluminação ultra-violeta e a foto-documentação foi

realizada através do sistema automático (Kodak Digital Science – Eletrophoresis Documentation and Analysis System 120, Eastman Kodak Company, NY, USA). A interpretação dos resultados para a determinação da tipificação HLA A, B, DRB1 e DQB1 de cada doador foi realizada por meio de programa de informática (LMT/DNA HLA Software – One Lambda), seguida de análise manual.

Análise dos dados

As frequências fenotípicas (Ff) foram calculadas por meio da divisão do número de vezes que a especificidade aparece na amostra pelo número total de indivíduos estudados. As frequências genotípicas (Fg) foram obtidas pela fórmula: $Fg = 1 - \sqrt{1 - Ff}$

A distância genética entre a população amostrada de Teresina e os dados obtidos da literatura para as amostras de brasileiros procedentes de São Paulo (São Paulo)¹¹, brasileiros brancos com os ancestrais imigrantes da Europa, principalmente da Itália e Portugal (branco europeu)¹², portugueses^{13,14}, brasileiros negros (negros)¹⁵ e índios-terenas¹⁶ e guaranis¹⁷ foram analisados utilizando a Fg das especificidades HLA, DRB1 e DQB1. A análise multivariada desses dados foi feita por meio dos métodos de Análise de Componente Principal (PCA)¹⁸ e análise de agrupamento hierárquico (HCA)¹⁹. Todos os cálculos foram realizados com o auxílio do programa - *Statistical Package for the Social Science* (SPSS, versão 8.0 UFPI). A PCA mostra a posição da população estudada em relação aos dados da literatura, tendo como referencial de construção das novas variáveis (componentes principais – CP) todas as variáveis originais do estudo.

A representação destas componentes em duas dimensões tem grande poder estatístico. O dendrograma obtido de HCA consiste na construção de diagramas que representam a similaridade entre pares de amostras ou grupos numa escala que vai da identidade até nenhuma similaridade.

RESULTADOS

As frequências fenotípicas e genotípicas das especificidades HLA A, B, DRB1 e DQB1 estão listadas na Tabela 1. As quatro especificidades mais frequentes de cada loco foram: HLA-A, A*02, A*03, A*24 e A*68; HLA-B, B*07, B*44, B*15 e B*35; HLA-DRB1,

DRB1*11, DRB1*04, DRB1*13 e DRB1*03 e HLA-DQB1, DQB1*0301, DQB1*06, DQB1*02 e DQB1*05.

Podemos observar na Tabela 2 que as quatro primeiras CPS representam 95% da variabilidade total das 20 variáveis originais estudadas (13 HLA-DRB1 e 7 HLA-DQB1).

Dessa forma, estas primeiras componentes contêm as informações estatísticas mais relevantes do estudo, permitindo a redução da dimensionalidade dos pontos representativos das 20 variáveis originais para quatro componentes principais, das quais as duas primeiras (CP1 e CP2) representam 74,3% da variabilidade total do estudo. A CP1, que separou os dados referentes aos grupos indígenas dos demais (Figura 1), foi influenciada principalmente pelas variáveis originais HLA DQB1*02, DQB1*06, DRB1*15 e DRB1*03 (peso das variáveis >0,9). A posição dos grupos indígenas (à esquerda do gráfico) se deve aos elevados valores de Fg para as variáveis HLA-DRB1*16, DRB1*08 e DQB1*04 e por conseguinte apresentam-se com pesos altos e negativos na CP1.

A CP2, que explica 19,1% da variância dos dados, foi influenciada principalmente pela Fg das especificidades HLA-DRB1*04 e DRB1*09. Notadamente a especificidade HLA-DRB1*09 foi a variável determinante do distanciamento genético dos índios das demais populações analisadas, tão bem como entre os Índios guaranis e terenas. Daí, pode ser observado no gráfico da Figura 1 que o índio terena, conjuntamente com os portugueses, brancos europeus e os mestiços de Teresina estão localizados no quadrante inferior do gráfico decorrente da baixa Fg desta especificidade. Em seguida, a Figura 2 representa de forma visual o esquema de aglomeração (HCA) entre as populações. As duas primeiras populações a se reunirem (estágio 1) para constituir um grupo são os brasileiros brancos com ascendência europeia e os mestiços de Teresina. No passo seguinte, estágio 2, os brasileiros de São Paulo reúnem-se aos brasileiros brancos com ascendência europeia. No terceiro estágio juntam-se os portugueses, seguidos dos negros. As duas populações dos índios formam um agrupamento separado, o que demonstra uma grande distância genética entre eles e as outras populações analisadas.

Tabela 1 – Distribuição das frequências fenotípicas (Ff) e genotípicas (Fg) das especificidades HLA A, B, DRB1 e DQB1 em amostra de 97 mestiços de Teresina, Piauí. As quatro especificidades mais frequentes de cada loco estão em negrito

HLA-A*	N	Ff	Fg	HLA-B*	N	Ff	Fg	HLA-DRB1*	N	Ft	Fg	HLA-DQB1*	N	Ft	Fg
01	10	0,103	0,053	07	20	0,206	0,109	01	12	0,124	0,065	02	32	0,33	0,182
02	39	0,402	0,227	08	14	0,144	0,027	03	22	0,227	0,121	04	16	0,165	0,087
03	22	0,227	0,121	14	5	0,052	0,027	04	26	0,268	0,145	05	27	0,278	0,151
11	9	0,093	0,048	15	18	0,186	0,098	07	14	0,144	0,075	06	35	0,361	0,201
23	11	0,113	0,059	18	6	0,062	0,032	08	18	0,186	0,098	0301	36	0,371	0,207
24	18	0,186	0,098	27	2	0,021	0,011	09	1	0,001	0,001	0302	21	0,217	0,116
25	2	0,021	0,011	35	17	0,176	0,093	10	3	0,031	0,016	0303	1	0,001	0,001
26	4	0,041	0,021	37	2	0,021	0,011	11	28	0,289	0,16				
29	7	0,072	0,037	38	5	0,052	0,027	12	3	0,031	0,016				
30	11	0,113	0,059	39	3	0,031	0,016	13	25	0,258	0,139				
31	7	0,072	0,037	40	13	0,134	0,07	14	9	0,093	0,048				
33	4	0,041	0,021	41	1	0,001	0,001	15	16	0,165	0,087				
34	4	0,041	0,021	42	5	0,052	0,027	16	7	0,072	0,037				
36	3	0,031	0,016	44	18	0,186	0,098								
66	4	0,041	0,021	45	3	0,031	0,016								
68	15	0,155	0,081	49	5	0,052	0,027								
74	3	0,031	0,0157	50	3	0,031	0,016								
				51	15	0,1555	0,081								
				52	4	0,041	0,021								
				53	8	0,083	0,043								
				55	3	0,031	0,016								
				57	1	0,001	0,001								
				58	8	0,083	0,043								
				78	1	0,001	0,001								
				81	2	0,021	0,011								

Tabela 2 – Importância estatística das primeiras componentes principais (CP)

CP	Autovalor	Variância(%)	Variância cumulativa
1	11,04355	55,2	55,2
2	3,81215	19,1	74,3
3	2,62638	13,1	87,4
4	1,52499	7,6	95,0

CP1 = Componente Principal 1, CP2 = Componente Principal 2, CP3 = Componente Principal 3 e CP4 = Componente Principal 4

Ambas as técnicas de análise multivariada utilizadas conjuntamente com as frequências alélicas obtidas apontam que a população amostrada de Teresina não apresenta traço de similaridade com as populações ameríndias obtidas da literatura.

DISCUSSÃO

A população brasileira atual apresenta uma exuberante diversidade genética, resultante da miscigenação entre os três grandes grupos raciais: caucasóides (brancos), negros e ameríndios. Esse processo teve início no século XVI quando os portugueses aportaram no Brasil. Inicialmente com o ameríndio, seguido

de negros e, em meados do século XIX, com brancos de diferentes regiões da Europa, notavelmente Portugal, Itália e Espanha²⁰.

No sertão brasileiro, o mestiço tornou-se o tipo étnico dominante no século XVIII⁶. Menos de um século depois, Henry Koster⁶ em visita ao Piauí, deixou documentado que o mestiço constituía o tipo étnico dominante da região quando declarou: "(...) a cor dos sertanejos varia do branco, os quais em pouco número, necessariamente ao moreno escuro, com tantas gradações que será impossível encontrar-se dois indivíduos com a mesma variedade de coloração (...)". E esses fatos foram

comprovados no censo de 1797, em que foram registrados como mestiços 57,85% da população cadastrada⁶.

Os dados obtidos no presente estudo consolidam os relatos históricos da colonização do Piauí. Ainda que a região fosse palmilhada por representantes das tribos tupis e tapuias, devido a sua rica bacia hidrográfica, esses foram dizimados quando da chegada dos brancos colonizadores ao Piauí, não permitindo a transferência dos caracteres genéticos de forma significativa para os novos habitantes da região. Ao contrário dos índios, os negros sempre foram numericamente expressivos entre os habitantes do Piauí colônia⁶.

Esses fatos podem ser observados no gráfico da Figura 1, que representa uma janela estatística privilegiada capaz de demonstrar a proximidade entre as amostras estudadas, em que as populações indígenas analisadas constituem os povos mais distantes dos mestiços de Teresina. Ao contrário, pode ser observado os brancos que formam um íntimo agrupamento com os mestiços de Teresina e de

Figura 1 – Análise de componente principal mostrando a relação entre a amostra de mestiços de Teresina (1) e as populações de portugueses (2), brasileiros procedentes de São Paulo (3), brasileiros brancos com os ancestrais imigrantes da Europa (4), brasileiros negros (5) índios terenas (6) e guaranis (7), tendo como base de cálculo as frequências gênicas das especificidades HLA, DRB1 e DQB1. A componente principal 1 (CPI) extrai 55,2% do total da variância e a componente principal 2 (CP2), 19,1%. Os dados para as populações comparadas foram obtidos de Terasaki and Gjertson, HLA 1997, e outras fontes [11-17]

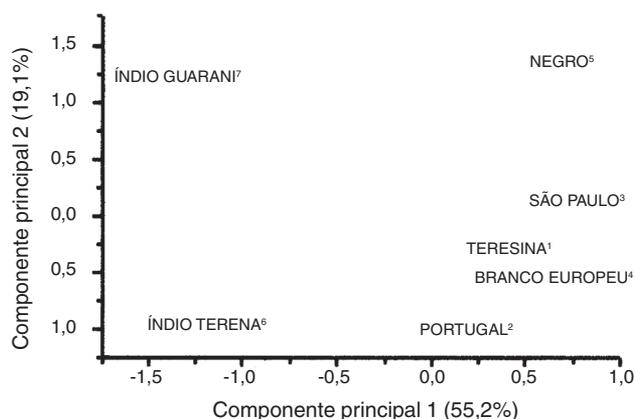
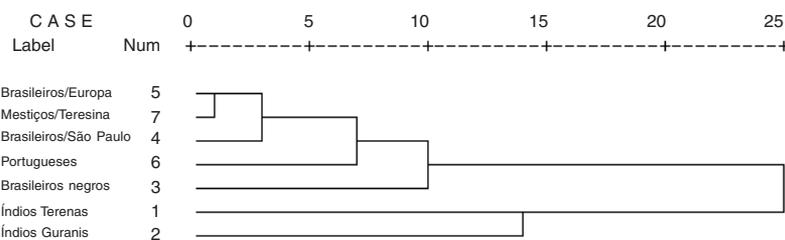


Figura 2 – Dendrograma representando o agrupamento dos mestiços de Teresina com as demais populações analisadas da literatura, de brasileiros com ascendência europeia, brasileiros de São Paulo, portugueses, brasileiros negros e índios guaranis e terenas por análise de agrupamento hierárquico (HCA). Os dados para as populações comparadas foram obtidos de Terasaki and Gjertson, HLA 1997, e outras fontes [11-17]

Dendrogram using Average Linkage (Between Groups)

Rescaled Distance Cluster Combine



forma intermediária os negros. Daí deduz-se que o mestiço de Teresina tem características genéticas predominantemente de brancos e negros, com pouca participação da etnia ameríndia. O mesmo foi observado no dendrograma em que o índio representou o último agrupamento do diagrama sendo, portanto, a etnia mais divergente dos mestiços de Teresina amostrados.

Do ponto de vista histórico da colonização do Brasil, estava previsto que o mestiço constituiria o neo-brasileiro em substituição ao índio, símbolo da nacionalidade que desapareceria como povo nativo. O negro tenderia ao

branqueamento e o branco europeu seria o grande reservatório de genes para a constituição do novo tipo brasileiro²¹.

Pena et al.²², em seus estudos filogeográficos do branco brasileiro, confirmaram cientificamente que o brasileiro branco, de modo geral, é um mestiço tri-híbrido, com 39% de linhagens europeias, 33% ameríndias e 28% africanas, mas variando de região para região, na dependência dos fatos históricos que nortearam a colonização de cada região. Assim, o brasileiro branco no sul tem 66% de herança europeia, no norte 54% ameríndia e no nordeste 46% de negra. Ainda os mesmos

autores²², com os estudos de herança cromossômica paterna e materna, comprovaram que a imensa maioria da herança paterna é de origem europeia, mais especificamente portuguesa e, em média, 60% da materna é negra ou ameríndia, retratando o início da história de colonização do Brasil.

Desta forma, o grande *pool* de genes de origem branca no Brasil é originário de portugueses, o que foi comprovado também para essa população de mestiços amostrados, em que o padrão da distribuição dos antígenos HLA- A, B e DRB1 foi semelhante ao padrão observado por autores que estudaram as populações de Portugal^{13,14,23} e de seus descendentes brasileiros¹². Ao contrário, a comparação das especificidades HLA dominantes nos mestiços de Teresina estudados diferem significativamente das frequências observadas em populações ameríndias do Brasil^{16,17}, refletindo, em termos biológicos, o fato de que a população atual de mestiços não tem na sua constituição uma forte participação da etnia ameríndia.

Os resultados deste estudo reforçam o conceito do uso dos genes HLA como instrumento de investigação da composição étnica de população e permitem concluir que o mestiço de Teresina apresenta características genéticas predominantemente de origem branca e negra. Estes dados têm implicações para os programas de transplante de órgãos com doador não aparentado do Estado, que têm como determinante da distribuição do órgão a compatibilidade HLA. Uma vez sabendo-se a frequência dos antígenos HLA do tipo étnico dominante da região, pode-se prever o tempo em lista de espera do receptor para os programas de transplante de rim e medula óssea com doador não aparentado.

GRUPO HLA-UFPI: Adalberto Socorro da Silva, Aila Maria Veras de Araújo, Antônio Edmilson de Castro, Evaldo Verçosa de Macêdo, Gumercindo Leandro da Silva Filho, Héliida Monteiro de Andrade, Joaquim Xavier de Sousa Júnior, José Adail Fonseca de Castro, Lílian Raquel Mourão de Aguiar, Malba Tânia Miranda Gonçalves Xavier, Régio José Santiago Girão, Ricardo Luz, Robson Ferrer Lima Carneiro, Rosana Célia Noleto Magalhães, Tainá Veras de Sandes Freitas, Victor Eulálio de Sousa Campelo.

Conflito de interesse: não há.

SUMMARY

HLA POLYMORPHISM IN A RACIALLY ADMIXED SAMPLE OF THE POPULATION OF TERESINA, PIAUÍ

OBJECTIVE. To establish the frequencies of HLA-A, B, DRB1 and DQB1 specificities in a racially admixed sample of the city of Teresina, Piauí to characterize its genetic composition.

METHODS. Polymerase chain reaction-sequence specific primers (PCR-SSP) were used to determine HLA-A, B, DRB1 and DQB1 specificities of 97 unrelated healthy racially admixed people of Teresina. The genotypic frequencies were estimated and compared to those described in samples of Brazilian Caucasian, Portuguese, Black and Amerindian populations using Principal Component Analysis (PCA) and Hierarchical Cluster Analysis (HCA).

RESULTS. The frequencies of HLA-A, B, DRB1 and DQB1 specificities observed in the study sample were intermediate between Blacks and Caucasians and the typical elevation of HLA-specificities seen in the Amerindian race was not observed in the study population. The PCA and HCA analysis revealed that Teresina's racially admixed are very close to both Black and Caucasian and do not show similarities with the Amerindians. **CONCLUSION:** The genetic composition of Teresina's racially admixed is predominantly bi-hybrid of genes originated from Blacks and Caucasians with little contribution from Amerindian genes. [Rev Assoc Med Bras 2004; 50(4): 422-6]

KEY WORDS: HLA. Polymorphism. Population genetics. Ethnic groups.

REFERÊNCIAS

- Margulies DH. The major histocompatibility complex. In: Paul WE. Fundamental immunology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999. p.263-85.
- Klein J, Sato A. The HLA system. N Engl J Med 2000; 343:782-6.
- Erlich HA, Opelz G, Hansen J. HLA DNA Typing and transplantation. Immunity 2001; 14:347-56.
- Bodner J. HLA and anthropology. In: Terasaki P, Gjertson DW. HLA 1997. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, 1997. p.45-59.
- Fundação IBGE. Cidades e vilas do Piauí. Teresina. Rio de Janeiro; 1996.
- A elite piauiense: família e poder. Teresina: Fundação Cultural Monsenhor Chaves; 1995.
- Nunes O. Estudos de história do Piauí. Teresina: Fundação Cultural Monsenhor Chaves; 1983.
- Fundação IBGE. Censo demográfico 2000: primeiros resultados da amostra. Teresina [CD-Rom]. Teresina; 2002.
- Fundação IBGE. Censo demográfico 1991. Teresina [CD-Rom]. Rio de Janeiro; 1993.
- Cartograma [mapa municipal - lista telefônica]. Teresina; TeleListas Ltda; 1999.
- Goldberg AC, Marin MLC, Chiarelli J, Rosellis C, Kalil J. Brazil normal. In: Terasaki P, Gjertson DW. HLA 1997. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory; 1997.
- Moraes ME, Moraes JR. Caucasian Brazilian normal. In: Terasaki P, Gjertson DW. HLA 1997. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory; 1997. p.331.
- Imanishi T, Akaza T, Kimura A, Tokunaga K, Gjobori T. In: Terasaki P, Gjertson DW. HLA 1992. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory; 1992. p.1081.
- Arnaiz-Villena A, Martinez-Lobo J, Gómez-Casado E, Díaz-Campos N, Santos P, Martinho A, et al. Relatedness among Basques, Portuguese, Spaniards and Algerians studied by HLA allelic frequencies and haplotypes. Immunogenetics 1997; 47:37-43.
- Moraes ME, Moraes JR. Black Brazilian normal. In: Terasaki P, Gjertson DW. HLA 1997. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory; 1997. p.314.
- Moraes ME, Moraes JR. Terena Indians Brazilian normal. In: Terasaki P, Gjertson DW. HLA 1997. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory; 1997. p.290.
- Petzl-Erler. Guarani Amerindian Brazil normal. In: Terasaki P, Gjertson DW. HLA 1997. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory; 1997. p.291.
- World S, Albano C, Dunn III WJ, Edlund K, Esbensen K, Geladi P, Hellberg S, et al. Multivariate data analysis in chemistry. In: Kawalski BR. Chemometrics mathematics and statistics in chemistry. Dordrecht: D Reidel Publishing Company; 1983. p.17-96.
- Kaufman L, Mossart DL. Cluster analysis. In: Kawalski BR. Chemometrics mathematics and statistics in chemistry. Dordrecht: D Reidel Publishing Company; 1983. p.393-402.
- Pena SD. Homo Brasilis: aspectos genéticos, lingüísticos, históricos e socioantropológicos da formação do povo brasileiro. Ribeirão Preto: FUNPEC-RP; 2002.
- Chor MM, Santos RV. Raça, ciência e sociedade. Rio de Janeiro: Fiocruz; 1996.
- Pena SD. Retrato molecular do Brasil, versão 2001. In: Homo Brasilis: aspectos genéticos, lingüísticos, históricos e socioantropológicos da formação do povo brasileiro. Ribeirão Preto: FUDEC-RP; 2002. p.11-28.
- Spínola H, Brehn A, Williams F, Jesus J, Middleton D. Distribution of HLA alleles in Portugal and Cabo Verde. Relationships with the slave trade route. Ann Hum Genet 2002; 66:285-96.

Artigo recebido: 12/08/03
 Aceito para publicação: 04/12/03
